



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11071285 A**(43) Date of publication of application: **16 . 03 . 99**

(51) Int. Cl. **A61K 31/70**
A61K 9/14
A61K 9/20
A61K 33/06
A61K 33/08

(21) Application number: **10167131**(22) Date of filing: **15 . 06 . 98**(30) Priority: **30 . 06 . 97 JP 09173991**(71) Applicant: **CHUGAI PHARMACEUT CO
LTD FUJI CHEM IND CO LTD**(72) Inventor: **YAMAZAKI TAMOTSU
IKUSHIMA HEIJI
SHIRAI TETSUO****(54) SUCRALFATE-CONTAINING COMPOSITION AND ITS PRODUCTION****(57) Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition useful as a gastrointestinal medicine in which sucralfate sufficiently can adhere to mucosa in reaching a stomach, sustain the antacid action of a gastric antacid for many hours after the adhesion and raise antitumor actions, by including sucralfate and a coated gastric antacid.

SOLUTION: This composition comprises (A) sucralfate and (B) a coated gastric antacid preferably in an

amount of 500-1,080 mg of the component A and 500-1,400-mg of the component B (in the case of magnesium aluminosilicate or synthetic hydrotalcite) as one dose of usual dosage. The component B is produced by dissolving a plasticizer such as polyethylene glycol 6,000 and a coating agent such as hydroxy propylmethyl cellulose in a solvent such as water, dispersing a gastric antacid such as magnesium aluminosilicate to the solution to give a suspension and spray-drying the suspension. Preferably the reaction starting time of the component B is preferably \approx 5 minutes after the addition of a sample by a Fuchs modification method.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-71285

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月16日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/70

9/14

9/20

33/06

33/08

識別記号

A C J

A C L

A C M

F I

A 6 1 K 31/70

9/20

33/06

33/08

9/14

A C J

A C L B

A C M

L

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平10-167131

(22) 出願日 平成10年(1998) 6月15日

(31) 優先権主張番号 特願平9-173991

(32) 優先日 平 9 (1997) 6月30日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003311

中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

(71) 出願人 390011877

富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地

(72) 発明者 山崎 保

東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製
薬株式会社内

(72) 発明者 幾島 平二

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富
士化学工業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スクラルフアート含有組成物及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 スクラルフアートと制酸剤の配合剤（併用処方）に於いて、スクラルファートの粘着化特性の低下を防止し、さらに服用した薬剤が胃内にあって確実にその作用を発揮することが可能なようにコーティング制酸剤を提供する。即ち、胃内到達初期時に胃酸との反応を抑制することにより、スクラルファートの胃内での溶解性を高め、抗潰瘍作用及び抗潰瘍治療作用を充分に発揮させ、且つスクラルファートが充分に粘膜に付着した後、制酸剤の制酸作用を充分且つ長時間発揮させることができる胃腸薬、及びその胃腸薬のための併用処方に供する制酸剤の製造方法を提供する。

【解決手段】 コーティング制酸剤とスクラルファートとを配合した胃腸薬であって、スクラルファート本来の粘膜修復作用を充分に発揮するばかりでなく、配合したコーティング制酸剤の制酸作用及び胃粘膜保護作用と相乗的に作用し優れた抗潰瘍作用及び抗潰瘍治療作用を発揮し得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 スクラルファートとコーティング制酸剤とを含有することを特徴とする組成物。

【請求項 2】 スクラルファートとコーティング制酸剤とを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3】 スクラルファートとコーティング制酸剤とを含有することを特徴とする胃腸薬。

【請求項 4】 スクラルファートとコーティング制酸剤とが同一製剤中に混合して配合されている請求項 3 記載の胃腸薬。

【請求項 5】 スクラルファートとコーティング制酸剤とが同一製剤中に分離して配合されている請求項 3 記載の胃腸薬。

【請求項 6】 コーティング制酸剤が、制酸剤、可塑剤及びコーティング剤を含有することを特徴とする請求項 3～5 記載の胃腸薬。

【請求項 7】 コーティング制酸剤に用いる制酸剤がメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈物、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム群から選ばれる少なくとも 1 種以上からなる請求項 3～6 記載の胃腸薬。

【請求項 8】 更に他の有効成分として健胃剤、消化剤、利胆剤、胃粘膜保護剤、抗アセチルコリン剤、局所麻酔剤および H₂ レセプターアンタゴニストからなる群から選択される 1 又は 2 以上の薬剤を含むことを特徴とする請求項 3～7 のいずれかに記載の胃腸薬。

【請求項 9】 前記 H₂ レセプターアンタゴニストがシメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジンおよび酢酸ロキサチジンアセテートからなる群から選択されることを特徴とする請求項 8 記載の胃腸薬。

【請求項 10】 可塑剤、コーティング剤及び制酸剤の懸濁液を噴霧乾燥することにより得られるコーティング制酸剤。

【請求項 11】 可塑剤がポリエチレングリコール類である請求項 10 記載のコーティング制酸剤。

【請求項 12】 可塑剤、コーティング剤及び制酸剤の懸濁液を噴霧乾燥することを特徴とするコーティング制酸剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、スクラルファートと反応開始時間制御コーティング制酸剤（以下コーティング制酸剤と記す）からなる組成物に関する。本発明の組成物は、それ自体医薬組成物、特に胃腸薬として有用であるばかりでなく、適切な活性成分を配合して他の医薬を製造するための、医薬のベース組成物としても有用

である。本発明の組成物は、医薬として服用した場合、胃内において構成成分のスクラルファートが胃酸と反応して粘着物質（ペースト）を形成し粘膜に付着することによって、抗潰瘍作用及び抗潰瘍治療作用を発揮する。次いでペースト中に保持されたコーティング制酸剤により、持続的に制酸作用が発揮される。即ちスクラルファートと制酸剤とを配合した胃腸薬において、スクラルファートの薬効を充分に発揮させ且つ、制酸剤を胃内に滞留させることによって長時間に亘って制酸作用を発揮させる DDS としての特徴を有する組成物及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 スクラルファートは塩基性ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩であり、基質蛋白保護作用（胃粘膜保護作用）、胃液ペプシン活性抑制作用及び制酸作用を有する消化性潰瘍治療剤として、胃潰瘍、十二指腸潰瘍又はびらん、出血、発赤、浮腫などの疾患の胃粘膜病変の改善、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期などに広く使用されている。このスクラルファートは、消化管内において胃酸によって生体接着性のペーストを形成し、局所的保護バリアーを生じ、この保護バリアーが過剰の胃酸などから消化管粘膜を保護し、生体自身の粘膜修復作用を促すことにより、治癒効果を発揮する。従来、スクラルファートは医療薬としては単一薬効成分の製剤として供給されているが、臨床に於いては制酸剤などとの併用処方として使用されるのが一般的である。また大衆薬としては各種制酸剤、胃腸薬及び鎮痛鎮痙剤と併用した錠剤、顆粒剤、細粒剤、懸濁液剤などの複合薬として使用されてきた。このスクラルファートを潰瘍部位へ効果的に結合させるためには、スクラルファート製剤が速やかに崩壊し、分散することが重要であり、例えば天然ガム類、解膠剤及びスクラルファートからなる懸濁液剤（特開平 5-238938 号公報）、あるいはスクラルファートに可塑剤を加え、熔融造粒して得られるスクラルファート製剤（特開平 8-104637 号公報）などが提案されている。ところが、スクラルファートは、水に不溶性であり、特に、スクラルファートと各種制酸剤との配合胃腸薬では、制酸剤が瞬時に胃酸を中和し、胃内 pH を上昇させてしまうため、胃酸との作用で生じるべきスクラルファートの粘着化が遅延又は不充分となり、胃粘膜保護効果が充分発揮されず、結果として抗潰瘍作用及び抗潰瘍治療作用を低減させることがあった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、スクラルファートと制酸剤との配合剤（併用処方）を服用する場合、スクラルファートの粘着物形成特性の低下を防止し、かつ服用した薬剤が胃内にあって確実にその作用を発揮することが可能なコーティング制酸剤の開発を目的とする。即ち、胃内到達初期時に制酸剤による胃酸との反応を抑制することにより、スクラルファートの胃内で

の溶解性を高め、抗潰瘍作用及び抗潰瘍治療作用を充分に発揮させ、且つスクラルファートが充分に粘膜に付着した後に制酸剤の制酸作用を充分且つ長時間持続させることができ、同時に他の薬理活性成分を配合した場合には、その活性成分の放出も長時間持続することができる胃腸薬、及びその併用処方に供する制酸剤の開発を目的としている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、制酸剤をコーティング剤及び特定の可塑剤と共に適切な媒質中で懸濁させたスラリーを、例えば、噴霧乾燥することにより得られるコーティング制酸剤が、胃酸と制酸剤との反応開始時間を制御できることを見出した。このコーティング制酸剤は、噴霧乾燥時にポリエチレングリコール類などの可塑剤の配合量を調整することにより、噴霧乾燥粒子の細孔形成において空隙率、孔径等を制御し、胃酸との反応開始時間を厳密に制御することができるDDS機能を有する制酸剤である。従来の徐放性制酸剤が制酸剤を徐々に放出するものに対して、本発明のコーティング剤は反応開始時間を遅延させることを特徴とする。本発明者らは、このコーティング制酸剤とスクラルファートとを配合した組成物を胃腸薬として服用させることにより、スクラルファート本来の粘膜修復作用を充分に発揮するばかりでなく、配合したコーティング制酸剤の制酸作用及び胃粘膜保護作用と相乗的に作用し、優れた抗潰瘍作用及び抗潰瘍治療作用を発揮し得ることを見出し、本発明を完成した。また、本発明の組成物に他の薬理活性成分を配合した場合も、その活性物質を長時間にわたって持続的に放出することができる。

【0005】

【発明の実施の態様】すなわち、本発明はスクラルファートとコーティング制酸剤を含有することを特徴とする胃腸薬に適した組成物に関する。さらに、本発明は可塑剤、コーティング剤及び制酸剤の懸濁液を噴霧乾燥することにより得られるコーティング制酸剤に関する。なお、本発明で用いる「反応開始時間」は、後の比較例で述べるように、フックス (Fuchs) 変法試験において、試験開始時から pH が急激に上昇し始めるまでの時間をいう。

【0006】本発明の組成物を胃腸薬として使用する場合は、製剤に含まれるコーティング制酸剤が服用初期時には制酸作用を示さず、この間に胃酸に溶解したスクラルファートが優先的に胃壁に付着した粘着膜を形成し、この粘着膜の中に制酸剤およびその他の有効成分が保持される。その後コーティング制酸剤中の制酸剤成分が胃酸と反応し、長時間に亘って胃内 pH を至適な範囲に維持し、これによって、スクラルファート、制酸剤および他の有効成分が複合的に抗潰瘍作用、抗潰瘍治療作用を発揮するものである。より詳細には、本発明は、胃内で

のスクラルファートの反応開始時間と、制酸剤の反応開始時間とを制御し、かつ胃内での至適 pH への到達時間を特定の範囲にするように、さらには至適 pH 持続時間が延長されるように設計されたコーティング制酸剤とからなる胃腸薬である。本発明のコーティング制酸剤の反応開始時間としては、後に述べるフックス変法により、試料投入後 30 秒以上、好ましくは 1 分以上、更に好ましくは 5 分以上であることが望ましい。また、同法による pH 3.5 への到達時間としては 1 分以上、好ましくは 2 分以上、更に好ましくは 5 分以上が望ましい。

【0007】本発明の組成物は胃腸薬として、スクラルファートとコーティング制酸剤とを適宜配合することにより調製できる。好ましい製剤形態としてはスクラルファートとコーティング制酸剤とが同一製剤中に混合して配合された経口投与用製剤、又はスクラルファートがコーティング制酸剤と同一製剤中に分離して配合されている経口投与製剤などをあげることができる。

【0008】本発明に用いるスクラルファートは、配合剤としてそのまま使用できるが、必要ならば更に適切な添加物を加えて、細粒剤又は粉末などの形態にしたものを用いることができる。

【0009】本発明の組成物は胃腸薬として、上記スクラルファートとコーティング制酸剤とを適宜配合し、さらに目的に応じてその他の胃腸薬有効成分を配合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、チュワブル錠などの形態に製剤化できる。

【0010】以下、本発明の組成物及びこの組成物から成る胃腸薬の製造方法について、より具体的に述べる。本発明に用いるスクラルファートは、特に限定されるものではなく、一般に用いられるものでなんら問題はない。例えば特公昭 44-11673 号公報又は特公昭 44-16037 号公報に記載されている方法により、シヨ糖ポリ硫酸エステル塩に塩基性塩化アルミニウムを作用させて得られるスクラルファート未乾燥末を、例えば噴霧乾燥して得られる乾燥スクラルファート粉末、日本薬局方で指定されているスクラルファート、又は特開平 8-104637 号公報に記載されている方法により、従来法により得られる乾燥スクラルファート粉末をさらに粉碎することにより、微細化したスクラルファート粉末、又はこの粉末に可塑剤を添加、混合し、次いで加熱して熔融 (付着) 造粒することにより調製された製剤などが使用できる。

【0011】本発明に用いるコーティング制酸剤は、噴霧乾燥時に溶媒が飛散し、粒子に細孔が生じるためその被膜が完全な膜体ではないという特徴を有する。例えば、コーティング剤として水不溶性コーティング剤を用いた場合は完全被膜であれば制酸剤の放出が遅れ、制酸作用が充分に発揮できなくなってしまう。ところが本発明の製法により得られる粒子は、特に不溶性コーティング剤を用いる場合には、この細孔が存在することにより

望ましい制酸作用を発揮することができる。このコーティング制酸剤は製造条件を設定することにより、噴霧乾燥粒子の細孔形成における空隙率、平均孔径等を制御し、胃酸との反応開始時間を厳密に制御できる。このように本発明のコーティング制酸剤は、DDS機能を有し、制酸剤と胃液との反応開始時間を適宜調整することができる。

【0012】このコーティング制酸剤は、可塑剤、コーティング剤及び制酸剤の懸濁液を噴霧乾燥することにより製造できる。より具体的には可塑剤及びコーティング剤などが溶解し得る適宜な媒質、例えば水、水とアンモニアとの混合溶媒などにこれらを溶解し、次いで制酸剤を分散させて得られた懸濁液を噴霧乾燥することにより製造することができる。

【0013】コーティング制酸剤の調製に際し、所望によりさらに、乳糖、マンニトール、白糖などの添加物を添加して、反応開始時間の制御に役立てることも可能である。さらに生薬成分など胃腸薬有効成分を加えて噴霧乾燥してもよい。

【0014】制酸剤としては、制酸作用の他に胃粘膜保護作用を示すものであり、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈物、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウムなどがあげられ、好ましくは非晶質且つ多孔質であるメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウムなどである。また、本発明においてはこれらの2種以上を組み合わせることもできる。

【0015】制酸剤の使用量は、用いる制酸剤、可塑剤又はコーティング剤の種類、量などによって異なり、特に限定されるものではないが、好ましくはコーティング制酸剤の重量当たり50～90重量%、特に好ましくは50～75重量%である。

【0016】コーティング剤としては、一般的に使用されるセルロース誘導体や合成高分子化合物が挙げられるが、胃液で容易に溶解する胃溶性高分子化合物を単独で使用することは適当ではない。好ましくは水溶性コーティング剤又は、腸溶性コーティング剤などの非水溶性コーティング剤等が挙げられる。

【0017】水溶性コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、メチルセルロース (MC) ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシメチルセルロース (HMC) などのセルロース誘導体。腸溶性コーティング剤としてはヒドロキシメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMC

AS) などのセルロース誘導体、メタアクリル酸コポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸エチル・コポリマー、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル・コポリマーなどの合成高分子化合物。非水溶性コーティング剤としては、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC)、酢酸フタル酸セルロース (CAP)、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチルコポリマー、エチルセルロース (EC) などが挙げられる。本発明においてはこれらの1種または2種以上のコーティング剤を適宜選択して用いることができるが、HPMC、HPC、HMC及びMCなどが好ましい。

【0018】コーティング剤の使用量は、用いる制酸剤、水溶性低融点ワックス類の種類、量などによって異なり、特に限定されるものではないが、例えば、HPMCの場合ではコーティング剤全重量に基づき、10～50重量%が好ましく、25～50重量%が特に好ましい。

【0019】本発明で使用する可塑剤としては、例えばポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコールなど、又はそれらの混合物があげられる。好ましくは融点が40～70℃のポリエチレングリコール、例えばポリエチレングリコール4000 (融点53～57℃)、ポリエチレングリコール6000 (融点56～61℃) 又はポリエチレングリコール20000 (融点56～64℃) などのポリエチレングリコール類であり、特にポリエチレングリコール6000が好ましい。可塑剤の使用量は、用いる制酸剤、コーティング剤の種類、組み合わせ、使用量などにより異なり、特に限定されるものではないが、例えばPEG6000の場合は、好ましくはコーティング制酸剤に用いるコーティング剤の重量に基づき0.1～15重量%、さらに好ましくは2.5～10重量%である。

【0020】コーティング制酸剤の製造方法は前記の噴霧乾燥法が好適であるが、さらに加工する場合には一般的な噴霧乾燥法、流動層造粒法、又は攪拌造粒法などにより造粒することが可能である。噴霧乾燥に用いるスラリーの粘度は使用する制酸剤、可塑剤の種類により異なり特に限定されるものではないが通常1000c.p.以下であり、例えばHPMCでは約50～500c.p.が望ましい。

【0021】このコーティング制酸剤は、前記噴霧乾燥により得られる粉剤の他に、微粒剤、細粒剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、及び錠剤の形態に加工することができ、必要に応じて例えば前記ポリエチレングリコールなどの可塑剤の他に、目的の形態に適する適当な添加剤、例えば保存剤、緩衝剤、フレーバー剤、増量剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、増粘剤及び懸濁化剤を用いて形態を変えて用いることもできる。さらに所望により、粒径を変えることにより、反応開始時間、反応持続時間等を変えることもできる。こ

のコーティング制酸剤の配合量は特に限定されるものではないが、スクラルファートの付着を抑制しない適切な量が好ましい。本発明に用いるコーティング制酸剤は噴霧乾燥時に溶媒が飛散し、粒子に細孔を生じるためその被膜が完全な膜体ではない。これによって、投与後の初期段階で胃酸との反応を遅延させ、ラグタイム (lag time) を発生する。しかしながら、完全な膜体を形成する場合に於いては、膜体の組成を適宜選択 (非水溶性のコーティング剤と水溶性添加剤の組み合わせなど) することによって、適切なラグタイムを発生させることもできる。

【0022】本発明の胃腸薬としての組成物に配合するスクラルファートの量は特に限定されるものではないが、好ましくはスクラルファートの常用量である1回投与量300mg~1200mg、より好ましくは500mg~1080mgが単位製剤中に含まれることが望ましい。また、コーティング制酸剤の配合量も特に限定されるものではないが、好ましくは制酸剤としての薬効が期待できる量を配合することが望ましい (制酸剤の種類によって選択される)。例えば、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイトであれば1回投与量として500mg~1.4gが一般に用いられる。

【0023】本発明の組成物は胃腸薬として、スクラルファートとコーティング制酸剤を主配合成分として含有することを特徴とする。スクラルファートと前記のコーティング制酸剤とは同一製剤中に配合してもよく、又スクラルファートとコーティング制酸剤とを同一製剤中に分離して配合しても良い。本発明の胃腸薬は、これら主配合成分の他に、一般に総称される「総合胃腸薬」に配合される健胃剤、消化剤、利胆剤、胃粘膜保護剤等、さらに抗アセチルコリン剤、局所麻酔剤なども配合することができる。また、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、酢酸ロキサチジンアセテート等のH₂レセプターアンタゴニストを配合することもできる。また製剤化するために適当な賦形剤、香料などを添加し、例えばV型混合機などで混合し、細粒剤、粉末、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、錠剤、チュワブル剤、トローチ剤等の任意の経口投与形態で用いることができる。スクラルファート、コーティング制酸剤及び賦形剤などを流動層造粒機、攪拌造粒機などで、所望により糖類又は香料などを添加し、混合造粒したもの、又はさらに精製白糖などの水即溶性コーティング剤でコーティングした形態のものであってもよい。

【0024】本発明の組成物は胃腸薬として、さらに必要に応じて、上記添加剤の他に、アロエ、ケイヒ、コウボク、ショウキョウ、ソウジュツ、ニンジンなどの健胃*

*生薬、ウルソデスオキシコール酸、デヒドロコール酸、胆汁酸などの利胆剤、ゲンノショウコなどの整腸生薬、エンゴサク、カンゾウなどの鎮痛鎮痙生薬、赤芽柏などの粘膜修復生薬を含有させてもよい。

【0025】また、アズレンスルホン酸ナトリウム、アルジオキサ、グリチルリチン酸及びその塩類並びに甘草抽出物、L-グルタミン酸、銅クロロフィリンカリウム、塩酸ヒスチジン、ブタ胃壁ペプシン分解物、メチルメチオニンスルホニウムクロライドなどの粘膜修復剤を含有させてもよい。

【0026】

【実施例】以下に実施例をあげてさらに具体的に説明する。

【実施例1】コーティング制酸剤の製造方法

水440gに3gのポリエチレングリコール6000をホモキサーにて攪拌しながら溶解させ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5R 登録商標 信越化学製) 25gを攪拌しながら溶解させた。次に、ケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリンA、登録商標、富士化学工業製) 50gを攪拌しながら分散させた。このスラリーを噴霧乾燥機 (モービルマイナー、ニロ製) で噴霧乾燥し、噴霧乾燥粒子75gを得た。噴霧乾燥条件は、入口温度約230℃、出口温度75℃、流量1,500 (ml/hr)、ディスク回転数25,000 (rpm) であった。得られた粒子の乾燥減量は6.9% (105℃、3hr)、比容積は6.5 (ml/g)、制酸力は155.1 (ml/g) であった。フックス変法試験による反応開始時間 (lag time) 200秒、pH3.5到達時間は390秒、pH3.0持続時間は97.5分であった。

【0027】【実施例2~7】実施例1の製造方法において、可塑剤、コーティング剤及び制酸剤の種類、使用量などを表1に示す様に変化させ、実施例2~7のコーティング制酸剤を調製した。得られた各コーティング制酸剤反応開始時間 (ラグタイム)、pH3.5到達時間及びpH3.0持続時間は表1に示すとおりであった。

【0028】【比較例1】水440gにケイ酸アルミン酸マグネシウム50gを攪拌しながら分散させた。得られたスラリーを実施例1と同様に噴霧乾燥し、噴霧乾燥粒子45gを得た。得られた噴霧乾燥制酸剤の反応開始時間は5秒以内、pH3.5到達時間は12秒、pH3.0持続時間は85分であった。本発明のコーティング制酸剤と非被覆制酸剤について、フックス変法試験によるpHの経時変化を図1に示した。

【0029】

【表1】

実施例 番号	各原料の仕込み量				コーティング制酸剤の 制酸活性		
	制酸剤 (g)	コーティング剤 (g)	可塑剤 (g)	溶媒 (g)	反応開始 時間 (秒)	H3.5 到達時間 (秒)	pH3.0 持続時間 (分)
実施例2	ケイ酸アルミン酸マグネシウム (50)	HPMC (50)	PEG6000 (5)	水 (720)	300	525	104
実施例3	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (50)	HPMCP (25)	PEG6000 (3)	水-アモンニア水 (340-14)	120	129	96
実施例4	ケイ酸アルミン酸マグネシウム (50)	HPMCP (50)	PEG6000 (5)	水-アモンニア水 (670-28)	150	180	60
実施例5	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (50)	EC (25)	クエン酸トリイソ (5)	水-エタノール (216-504)	60	84	92
実施例6	乾燥水酸化アルミニウムゲル (50)	HPMC (25)	PEG6000 (3)	水 (440)	130	148	80
実施例7	合成ヒドロタルサイト (50)	HPMC (25)	PEG6000 (3)	水 (430)	150	190	115.5

【0030】(フックス変法試験法) フックス変法試験は、マイクロポンプ、0.1N-塩酸溶液溜め、回転計付磁気攪拌器、恒温装置付恒温槽、pH計及び自記記録計からなる装置を用いて以下の手順で測定することにより行った。

(1) 0.1N-塩酸溶液 ($f=1.00$) 50ml の入ったビーカーを恒温槽 ($37 \pm 2^\circ$) に浸し、攪拌子 (300回転/分) で攪拌する。

(2) 試料1gを投入し、直ちにpHメーター接続の自記記録計、ストップウォッチを作動する。

(3) 反応開始時間は試験開始時のpHが急激に上昇し始めるまでの時間であり、これを記録し、さらにpH3.5に到達する時間を記録する。

(4) 作動してから正確に10分後、0.1N-塩酸溶液を2ml/分をマイクロポンプでビーカーに注加する。

(5) pH 3.0 の持続時間を記録する。

【0031】〔試験例〕 本発明の生物試験による有用性

次に本発明の胃腸薬の生物試験の有用性について述べる。生物試験法はエタノール誘発胃粘膜損傷に対する損傷抑制効果で評価するロバート (Robert) らの方法で評価した。以下にその詳細を述べる。

【0032】①スクラルファートの調製法

スクラルファートの湿末を水に懸濁させ、均一化させた後スラリーを噴霧乾燥機 S-250N/R で噴霧乾燥することにより得られた噴霧乾燥末を使用した。

②配合胃腸薬の調製方法

上記スクラルファート噴霧乾燥末と実施例で得たコーティング制酸剤とを、スクラルファート 1 重量部に対して、コーティング制酸剤を制酸剤として 1 重量部に相当する比率で常法により混合調製した。

【0033】(ラット胃損傷抑制試験) 次に本発明の胃腸薬の胃粘膜損傷抑制試験について述べる。ラットエタノール損傷モデルによる胃腸薬と制酸剤の併用効果スクラルファートと各種制酸剤を用いてラットエタノール胃損傷抑制効果への影響を試験した。

実験材料及び方法:

使用動物: 1 群 5 匹の 6 週令の SD 系雄性ラット (日本エスエルシー) を使用した。

被験薬物: スクラルファート (中外製薬)、重炭酸ナトリウム (純正化学科学)、合成ヒドロタルサイト (協和化学)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリン、登録商標、富士化学工業製)、コーティング制酸剤 (実施例 1、実施例 2)

被験薬液及び対照の調整: 被験薬物を 2% アラビアゴムに懸濁させ調製し、その 2 ml/kg を経口投与した。対照は 2% アラビアゴム水溶液を調製し、その 2 ml/kg を経口投与した。

【0034】実験方法: 24 時間絶食・絶水したラットに所定量のスクラルファートを投与し、次いで所定量の制酸剤を直ちに投与 (同時投与)、1 時間後にエタノールを 1 ml 経口投与し、さらに 1 時間後に胃を摘出し腺胃部粘膜に発生した損傷の長さ (損傷指数) を測定した。スクラルファートの投与量は、損傷抑制率 (対象に対する被験薬の損傷抑制) が約 80% となる量を予備実験により求め 50 mg/kg とした。製剤の投与量は、スクラルファートの投与量を考慮して、50 mg/kg と 200 mg/kg の 2 水準で比較試験を行った。

【0035】(試験結果) 結果を表 2 に示す。

【0036】

【表 2】

実験番号	被験薬	(投与量: mg/kg)	損傷抑制率 (%)
1	スクラルファート スクラルファート スクラルファート	50 (単独) 50 ++ 50 200	5 76.7 33.4
2	スクラルファート スクラルファート スクラルファート	50 (単独) 50 ++ 50 合成ヒドロタルサイト 50 50 合成ヒドロタルサイト 200	2 79.9 23.5
3	スクラルファート スクラルファート スクラルファート	50 (単独) 50 ++ 50 ノイシリン 50 50 ノイシリン 200	0 78.5 25.2
4	スクラルファート スクラルファート スクラルファート スクラルファート スクラルファート スクラルファート	50 (単独) 50 ++ 50 ++ 50 ++ 50 ++ 50 ++ 50 コーティング制酸剤 50 50 コーティング制酸剤 200 50 コーティング制酸剤 50 50 コーティング制酸剤 200 50 コーティング制酸剤 50 50 コーティング制酸剤 200	0 5 5 6 1 3

【0037】実験番号 1~3 にはスクラルファート単独投与とスクラルファートと未処理の制酸剤との併用投与の比較を示した。いずれの結果も併用投与では、スクラルファートの単独投与よりも胃粘膜損傷抑制率が低下していた。これに対して、実験番号 4 に示したように、本発明によるコーティング制酸剤の併用投与ではスクラルファート単独投与時の損傷抑制率を上回り、コーティング制酸剤の有用性が示された。

【0038】(製剤例 1) 錠剤 (4 錠中)

常法による錠剤の製法によって、下記処方の製剤を作製した。

スクラルファート 500 mg

50 実施例 1 のコーティング制酸剤 640 mg

13

アズレンスルホン酸ナトリウム	2 m g
Ｌ－グルタミン	1 3 0 m g
マンニトール	1 8 7 m g
トウモロコシ澱粉	1 4 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g

【0039】（製剤例2） 細粒剤

常法により下記の処方にて細粒剤を作製した。

スクラルファート噴霧乾燥末	5 0 0 m g
実施例1のコーティング制酸剤	6 4 0 m g
精製白糖	1 6 0 m g
香料	微量

【0040】製剤例3 カプセル剤（5カプセル中）

常法により下記処方によりカプセル剤を作製した。

スクラルファート噴霧乾燥末	5 0 0 m g
---------------	-----------

14

* 実施例1のコーティング制酸剤	6 4 0 m g
精製白糖	1 6 0 m g
香料	微量

【0041】

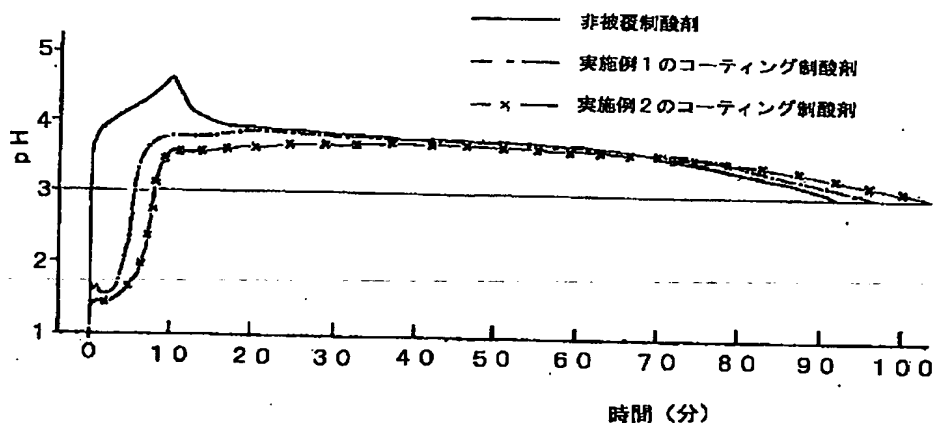
【発明の効果】本発明により、スクラルファートの付着が胃内到達初期時に充分に行われ、且つ付着後にコーティング制酸剤によりF u c h s 変法試験における至適pH値を長時間維持することができ抗潰瘍作用及び抗潰瘍治療作用を相乗的に高めることができる胃腸薬及びその製造方法を提供することができた。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1及び実施例2のコーティング制酸剤と非コーティング制酸剤のフックス変法による人工胃液モデルにおける制酸力持続試験の結果を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 白井 徹夫

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内